

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 30 AUG 2004

WPO

PCT

INTERNATIONALES PUBLICATIONS- UND VERTRIEBSABTEILUNG

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 2002DE308 PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/09252	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21.08.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31.08.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07F10/2		
Anmelder CLARIANT GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - I Grundlage des Bescheids
 - II Priorität
 - III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 24.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.08.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Richter, H Tel. +49 89 2399-8539



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/09252

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-16 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-8 eingegangen am 17.07.2004 mit Schreiben vom 15.07.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

- 4 Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
 - Ansprüche, Nr.:
 - Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).
(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09252

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung
Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-8
Nein: Ansprüche |
| Erforderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-8 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-8
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:
 - D1: Schlosser, M "Displacement of Halogens (Apr. 2002); in "Organometallics in Synthesis, A Manual" Seiten 86-112 und 314-324
 - D2: Schlosser, M "Displacement of Halogens (Apr. 2002); in "Organometallics in Synthesis, A Manual" Seiten 223-247 und 341-347
 - D3: WO-A-0064905
 - D4: WO-A-03033503
 - D5: J. Am. Chem. Soc. (1975), 75, 3697-3700
3. Das Dokument D4 betrifft kein Verfahren wo im ersten Schritt Li-Ar hergestellt wird. Daher wäre es in einem eventuellen regionalen europäischen Verfahren kein Dokument, welches unter Art. 54(3) EPÜ fiele.

D4 wäre auch nicht als Stand der Technik unter Art. 54(2) EPÜ anzusehen, wenn die Priorität der vorliegenden Anmeldung gültig ist.

4. Aus der D1, Seiten 86 und 100 in Verbindung mit Tabellen 18-22 kennt man schon die anmeldungsgemäßen Schritte 1 - 3.
Unter anderem ist Schritt 1 im 2. Kasten auf Seite 100 beschrieben:
 $\text{Li} + \text{Ph-Br} \rightarrow \text{Ph-Li}$ or $\text{Li} + \text{Ph-Cl} \rightarrow \text{Ph-Li}$

Die Gesamtreaktion 1-2 oder 1-3 ergibt sich z.B. aus Tabelle 20. Schritt 3 als intramolekulare Reaktion ist als Reaktionsgleichungen auf den Seiten 111 und 112 unten gezeigt.

D2 ist ein Auszug aus demselben Buch wie D1 und beschreibt die Schritte 2-3; siehe auf den Seiten 229, 238 und 241 diejenigen Beispiele, bei denen LiC_6H_5 für das Zwischenprodukt M-R' steht. Wegen dem Merkmal "Eintopfreaktion" sind

Ansprüche 1 - 8 neu gegenüber D1 allein oder der Kombination D1/D2.

5. Die D3, siehe Beispiel 1 und die Tabelle auf Seite 11 in Verbindung mit Seite 7, Zeile 10 beschreibt in einem Eintopfverfahren die Ausführung der anmeldungsgemäßen Schritte 2 und 3 gemäß Anspruch 1. Schritt 1 wird gemäß der D3 jedoch über eine Alkylnatriumverbindung ausgeführt. Der anmeldungsgemäße Schritt 1 über Aryllithium ist aber aus D1, Seite 86 oder D5 nicht nur bekannt, sondern wird auf der Seite 86 und insbesondere auf Seite 87 unten ("Freeman's reagent") zur Reaktionsbeschleunigung und daher zur Vermeidung von Seitenreaktionen sogar empfohlen, so daß die Ansprüche 1-8 durch die Kombination D1/D3 oder D3/D5 nahegelegt sind. Sollte das beanspruchte Verfahren einen überraschenden Effekt aufweisen, so genügt es nicht diesen in der Beschreibung zu erwähnen, sondern er sollte auch durch Vergleichsversuche gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik (hier: D3) untermauert werden.

6. weitere Bemerkungen:

Der letzte Absatz der Seite 4 (Nennung der D4) und Schritt 3 der Gleichung I in der Beschreibung auf Seite 2, sollten korrigiert werden. Ferner sollte die Beschreibung an den Anspruchswortlaut angepasst werden. Siehe z.B. Seite 9, Absatz 3: Eintopf ist nun mehr obligatorisch und nicht mehr nur optional.

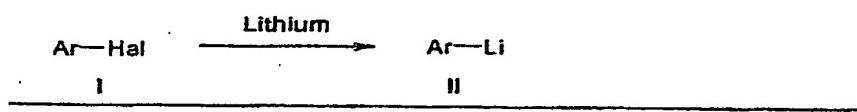
Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1(a)(ii) PCT wird in der Beschreibung nicht der Stand der Technik angegeben der vor dem Prioritätstag bekannt war; z.B. D3.

Patentansprüche:

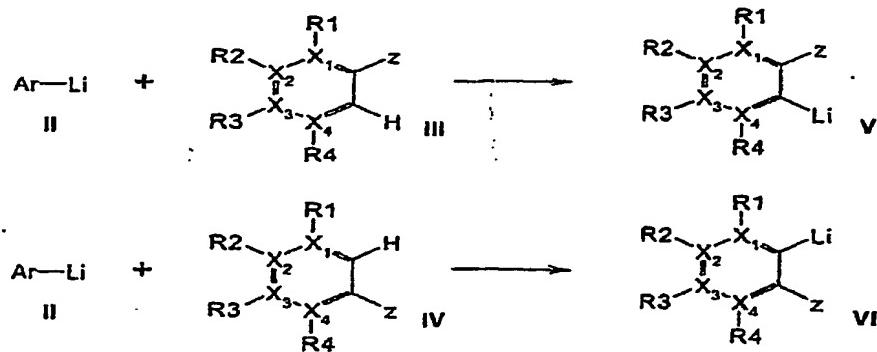
Von Verbindungen der Formeln (VII) und (VIII) über

1. Verfahren zur Herstellung von Aryllithiumverbindungen der Formeln (V) und (VI) und deren Umsetzung mit geeigneten Elektrophilen zu Verbindungen der Formeln (VII) und (VIII), wobei durch Umsetzung von Arylhalogeniden der Formel (I) mit Lithiummetall eine Lithiumverbindung (II) generiert wird, diese zur Deprotonierung des aromatischen Substrats (III) bzw. (IV) eingesetzt wird, und abschließend durch Zugabe der elektrophilen Komponente die Zielverbindung der Formel (VII) bzw. (VIII) umgesetzt wird (Gleichung I), und die Schritte 1 bis 3 als Eintopfreaktion durchgeführt werden,
- 5 10

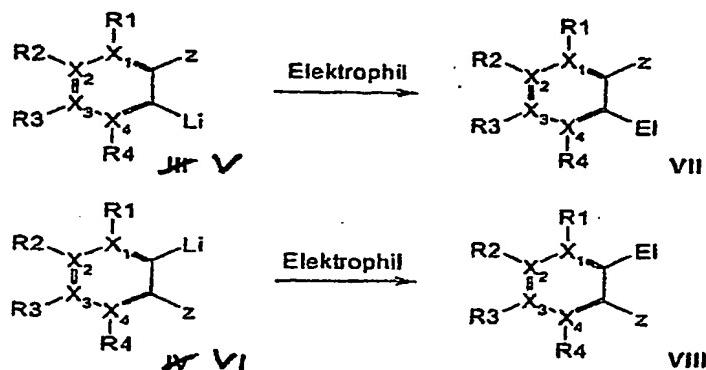
Schritt 1: Erzeugung der Base



Schritt 2: Deprotonierung des Substrats



Schritt 3: Umsetzung der Aryllithiumverbindung mit einem Elektrophil



(GLEICHUNG I)

worin Ar für Phenyl, mit Alkylresten substituiertem Phenyl, mit Fluor oder Chlor substituiertem Phenyl, mit Naphthyl, mit Alkylresten substituiertem Naphthyl oder für Biphenyl steht,

5 Hal = Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

die X_{1-4} unabhängig voneinander entweder Kohlenstoff bedeuten oder X_iR_i ($i=1-4$) für Stickstoff steht, oder jeweils zwei benachbarte und über eine formale Doppelbindung verbundene X_iR_i können gemeinsam für O (Furane), S

10 (Thiophene), NH oder NR_i (Pyrrole) stehen,

Z hat, entweder im Falle benzoider Aromaten die Bedeutung einer die ortho-Position aktivierenden Gruppe wie CF₃, OCF₃, Cl, F, OAlkyl, OArlyl, SAlkyl, SAryl, CH₂OH, CH₂OR, CH(OR)₂, CONR₂, NHR, NR₂ oder im Falle von Heterocyclen die 15 gleiche Bedeutung wie R₁₋₄,

die Reste R₁₋₄ stehen für Substituenten aus der Gruppe Wasserstoff, Methyl, primäre, sekundäre oder tertiäre, cyclische oder acyclische Alkyreste mit 2 bis 12 C-Atomen, substituierte cyclische oder acyclische Alkylgruppen, Alkoxy, 20 Dialkylamino, Alkylamino, Arylamino, Diarylamino, Phenyl, substituiertes Phenyl, Alkylthio, Diarylphosphino, Dialkylphosphino, Dialkyl- oder Diarylaminocarbonyl, Monoalkyl- oder Monoarylaminocarbonyl, CO₂Alkyl, CO₂⁻, 1-Hydroxyalkyl, 1-Alkoxyalkyl, Fluor oder Chlor, CN oder Heteroaryl, wobei jeweils zwei benachbarte Reste R₁₋₄ zusammen einem ankondensierten aromatischen oder aliphatischen 25 Ring entsprechen können,

und „Elektrophil“ für beliebige elektrophile Komponenten steht, die mit Aryllithiumverbindungen umgesetzt werden können.

30 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Verbindungen der Formel (III) bzw. (IV) aus der Gruppe. Benzole, Furane, Thiophene, Pyridine, Pyridazine, Pyrimidine, Pyrazine, N-substituierte Pyrrole, Benzofurane, Indole oder Naphthaline sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Elektrophil eine Verbindung aus folgender Gruppe eingesetzt wird: Oxiran, substituiertes Oxiran, Azomethin, Aryl- oder Alkylcyanat, Nitroenolat, Immoniumsalz, Halogenaromaten, Aryltriflate, andere Arylsulfonate, Kohlendioxid,
 - 5 Kohlenmonoxid, Aldehyde, Ketone, α,β -ungesättigte Aldehyde oder Ketone, Ketene, Alkali- oder Erdalkalisalze von Carbonsäuren, Aliphatische Nitrile, Aromatische Nitrile, Amide, Ester oder Alkylierungsmittel oder Borelektrophile der Formel BW_3 , worin W für gleiche oder verschiedene (C_1-C_6 -Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod, $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ oder $S(C_1-C_5\text{-Alkyl})$ steht oder Silicium-Elektrophile der
 - 10 Formel SiW_4 , worin W für gleiche oder verschiedene (C_1-C_6 -Alkoxy), Fluor, Chlor, Brom, Iod, $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ oder $S(C_1-C_5\text{-Alkyl})$ steht.
4. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem organischen etherischen
 - 15 Lösungsmittel durchgeführt wird.
5. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur im Bereich von -100 bis $+35^\circ C$ liegt.
- 20 6. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentrationen der ~~aliphatischen oder aromatischen~~ Zwischenprodukte der Formeln (II) oder (IV) im Bereich von 5 bis 30 Gew. % liegt.
- 25 7. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die zugesetzte Lithiummenge je Mol umgesetztes Halogen 1,95 bis 2,5 Mol beträgt.
- 30 8. Verfahren nach mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem Reaktionsgemisch organische Redoxsysteme zugesetzt werden, vorzugsweise in Mengen von < 0,5 mol-%.